

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 06-345728

(43)Date of publication of application : 20.12.1994

(51)Int.Cl.

C07D207/30
C07D231/10
C07D231/12
C07D233/54
C07D249/08
// C07B 61/00

(21)Application number : 05-166374

(22)Date of filing : 11.06.1993

(71)Applicant : NISSAN CHEM IND LTD

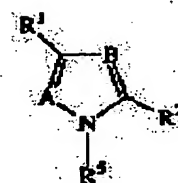
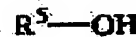
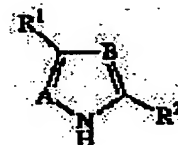
(72)Inventor : HATANAKA MASATAKA
TANAKA NORIO
MURAKAMI HIROSHI

(54) PRODUCTION OF N-SUBSTITUTED AZOLE DERIVATIVE

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain the subject compound as a useful fine chemical intermediate by dehydrating reaction of an azole derivative with an alcoholic derivative as an alkylating agent in the presence of a catalytic amount of a halogenated compound under a very mild condition.

CONSTITUTION: Dehydrating reaction is conducted with an azole derivative of formula I where R¹, R² are H, acyl, halogen, cyano, alkoxy, dialkylamino, or the like; A is N, or CR³; and B is CR⁴ (R³ and R⁴ are same as R¹ and R²) and an alcoholic derivative of formula II where R⁵ is alkyl, alkenyl, alkynyl or aralkyl in the presence of a catalytic amount of a halogenic compound (alkyl bromide and alkyl iodide are especially favorable) to obtain an N-substituted azole derivative of formula III. As an alcoholic derivative methanol or ethanol is inexpensive. By this method, for example, 1,4-dimethyl pyrazole is obtained from 4-methyl pyrazole. Since this method does not produce any by-product like salts which may often cause problems, it is very useful for the industrial production.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平6-345728

(43) 公開日 平成6年(1994)12月20日

(51) Int.Cl.⁵

識別記号

庁内整理番号

F I

技術表示箇所

C 0 7 D 207/30

231/10

231/12

233/54

249/08

Z

審査請求 未請求 請求項の数5 FD (全10頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号

特願平5-166374

(22) 出願日

平成5年(1993)6月11日

(71) 出願人 000003986

日産化学工業株式会社

東京都千代田区神田錦町3丁目7番地1

(72) 発明者 畑中 雅隆

山口県小野田市大字小野田6903番地1日産
化学工業株式会社小野田工場内

(72) 発明者 田中 規生

千葉県船橋市坪井町722番地1日産化学工
業株式会社中央研究所内

(72) 発明者 村上 博

千葉県船橋市坪井町722番地1日産化学工
業株式会社中央研究所内

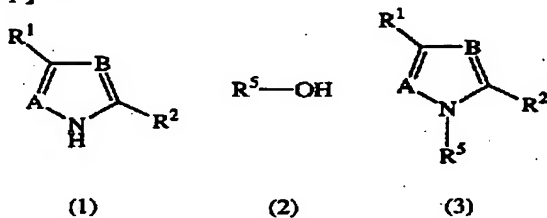
(54) 【発明の名称】 N-置換アゾール誘導体の製造方法

(57) 【要約】

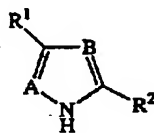
【目的】 医薬品等の中間体として有用なN-置換アゾール誘導体の製造方法を提供する。

【構成】 アゾール誘導体(1)〔R¹、R²は各々同一または相異なってもよく、水素等を表し、Aは窒素あるいはC-R₃を、Bは窒素あるいはC-R₄を表す。〕を、触媒量のハロゲン化物存在下に、アルコール誘導体(2)〔R₅は置換されていてもよい炭素数1~6のアルキル基等を表す。〕と反応させることを特徴とするN-置換アゾール誘導体(3)の製造方法。

【化1】



【化1】

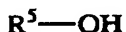
[illegible]

原子、シアノ基、ニトロ基、カルボキシル基、ホルミル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルコキシカルボニル基、アシル基、ベンゾイル基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルキルスルフェニル基、低級アルキルスルホニル基、フェニル基、フェノキシ基もしくはフェニルチオ基を示す。)、置換されていてもよい炭素数1~6のアルキルスルホニル基(この置換基としては水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、カルボキシル基、ホルミル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルコキシカルボニル基、アシル基、ベンゾイル基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルキルスルフェニル基、低級アルキルスルホニル基、フェニル基、フェノキシ基もしくはフェニルチオ基を示す。)、置換されていてもよい炭素数1~6のアルキルスルホニルオキシ基(この置換基としては水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、カルボキシル基、ホルミル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルコキシカルボニル基、アシル基、ベンゾイル基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルキルスルフェニル基、低級アルキルスルホニル基、フェニル基、フェノキシ基もしくはフェニルチオ基を示す。)、置換されていてもよい炭素数1~6のアルキル基(この置換基としては水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、カルボキシル基、ホルミル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルコキシカルボニル基、アシル基、ベンゾイル基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルキルスルフェニル基、低級アルキルスルホニル基、フェニル基、フェノキシ基もしくはフェニルチオ基を示す。)、置換されていてもよい炭素数2~6のアルケニル基(この置換基としては水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、カルボキシル基、ホルミル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルコキシカルボニル基、アシル基、ベンゾイル基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルキルスルフェニル基、低級アルキルスルホニル基、フェニル基、フェノキシ基もしくはフェニルチオ基を示す。)、置換されていてもよい炭素数2~6のアルキニル基(この置換基としては水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、カルボキシル基、ホルミル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルコキシカルボニル基、アシル基、ベンゾイル基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルキルスルフェニル基、低級アルキルスルホニル基、フェニル基、フェノキシ基もしくはフェニルチオ基を示す。)、または、置換されていてもよいフェニル基(この置換基としては水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、カルボキシル基、ホルミル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルコキシカルボニル基、アシル基、ベンゾイル基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルキルスルフェニル基、低級アルキルスルホニル基、フェニル基、フェノキシ基もしくはフェニルチオ基を示す。))を表し、Aは窒素原子あるいはC

—R³ を、Bは窒素原子あるいはC—R⁴ を表し、R³ 及びR⁴ は各々同一または相異なってもよく、R¹ 及びR² と独立にR¹ 及びR² と同様の意味を表す。) で表されるアゾール誘導体を、触媒量のハロゲン化物存在下に、

式(2)

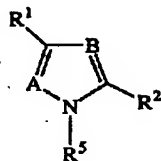
【化2】



〔式中、R⁵ は置換されていてもよい炭素数1〜6のアルキル基(この置換基としては水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、カルボキシル基、ホルミル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルコキシカルボニル基、アシル基、ベンゾイル基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルキルスルフェニル基、低級アルキルスルホニル基、トリアルキルシリル基、フェニル基、フェノキシ基もしくはフェニルチオ基を示す。)、置換されていてもよい炭素数2〜6のアルケニル基(この置換基としては水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、カルボキシル基、ホルミル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルコキシカルボニル基、アシル基、ベンゾイル基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルキルスルフェニル基、低級アルキルスルホニル基、トリアルキルシリル基、フェニル基、フェノキシ基もしくはフェニルチオ基を示す。)、置換されていてもよい炭素数2〜6のアルキニル基(この置換基としては水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、カルボキシル基、ホルミル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルコキシカルボニル基、アシル基、ベンゾイル基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルキルスルフェニル基、低級アルキルスルホニル基、トリアルキルシリル基、フェニル基、フェノキシ基もしくはフェニルチオ基を示す。)、置換されていてもよいアラルキル基(この置換基としては水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、カルボキシル基、ホルミル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルコキシカルボニル基、アシル基、ベンゾイル基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルキルスルフェニル基、低級アルキルスルホニル基、トリアルキルシリル基、フェニル基、フェノキシ基もしくはフェニルチオ基を示す。)、を表す。〕で表されるアルコール誘導体と反応させることを特徴とする

式(3)

【化3】



〔式中、A、B、R¹、R² 及びR⁵ は前記に同じ。〕

で表されるN-置換アゾール誘導体の製造方法。

【請求項2】 ハロゲン化物がハロゲン化水素、ハロゲン化アルキル、ハロゲン化4級アンモニウム塩、ハロゲン化4級ホスホニウム塩及びアルカリ金属のハロゲン化物から選ばれることを特徴とする請求項1のN-置換アゾール誘導体の製造方法。

【請求項3】 ハロゲン化物が臭化物及びヨウ化物から選ばれることを特徴とする請求項2のN-置換アゾール誘導体の製造方法。

【請求項4】 ハロゲン化物が臭化アルキル及びヨウ化アルキルから選ばれることを特徴とする請求項3のN-置換アゾール誘導体の製造方法。

【請求項5】 式(1)に対してハロゲン化物が0.1から50モル%であることを特徴とする請求項1のN-置換アゾール誘導体の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明はアゾール誘導体を触媒量のハロゲン化物存在下、アルコール誘導体と脱水反応を行ないN-置換アゾール誘導体を得る製造方法に関するものである。N-置換アゾール誘導体は医薬等の生理活性物質をはじめとする種々のファインケミカル中間体として用いられる化合物群である。

【0002】

【従来の技術】従来、アゾール誘導体からN-置換アゾール誘導体を得る一般的な合成法としては、アゾール誘導体を、量論量の塩基存在下、ハロゲン化アルキルに代表される活性アルキル化剤と反応させる方法が主に知られている。最も基本的なアルキル化反応であるハロゲン化メチルと硫酸ジアルキルを用いたメチル化反応についてみると、ピロール環に関しては、アンゲバンテ・ヘミー(Angew.Chem.Int.Ed.Engl.)27巻、9号、1170頁、1988年、等が報告されている。イミダゾール環に関しては、ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー(J.Org.Chem.)49巻、16号、2887頁、1984年、等が報告されている。ピラゾール環に関しては、特開平4-211663号公報、ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー(J.Org.Chem.)49巻、24号、4687頁、1984年、あるいはジャーナル・オブ・メジナル・ケミストリー(J.Med.Chem.)27巻、4号、539頁、1984年、等が報告されている。インドール環に関しては、オーガニック・シンセシス・コレクト・ボリューム(Org.Synth.Coll.Vol.)5巻、769頁、1973年、等が報告されている。ベンツイミダゾール環に関しては、シンセシス(Synthesis.)124頁、1981年、あるいはアンナーレン・ヘミー(Ann.Chem.)1078頁、1983年、等が報告されている。ピラゾリン環に関しては、ブルテン・ケミカル・ソシエティ・オブ・ジャパン(Bull.Chem.Soc.Jpn.)56巻、918頁、1983年、等が報告さ

【発明が解決しようとする課題】 アングバンテ・ヘミー (Angew. Chem. Int. Ed. Engl.) 27巻、9号、1170頁、1988年、ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー (J. Org. Chem.) 49巻、16号、2887頁、1984年、特開平4-211663号公報、ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー (J. Org. Chem.) 49巻、24号、4687頁、1984年、ジャーナル・オブ・メジナル・ケミストリー (J. Med. Chem.) 27巻、4号、539頁、1984年、オーガニック・シンセシス・コレクト・ボリウム (Org. Synth. Coll. Vol.) 5巻、769頁、1973年、シンセシス (Synthesis.) 124頁、1981年、アンナーレン・ヘミー (Ann. Chem.) 1078頁、1983年、ブルテン・ケミカル・ソシエティ・オブ・ジャパン (Bull. Chem. Soc. Jpn.) 56巻、918頁、1983年、ケミッシェ・ペリヒテ (Chem. Ber.) 82巻、201頁、1950年、シンセシス (Synthesis.) 382頁、1986年、ブルテン・ケミカル・ソシエティ・オブ・ジャパン (Bull. Chem. Soc. Jpn.) 50巻、1510頁、1977年、ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー (J. Org. Chem.) 49巻、9号、1549頁、1984年、ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー (J. Org. Chem.) 35巻、3918頁、1970年、ケミッシェ・ペリヒテ (Chem. Ber.) 118巻、8号、3424頁、1985年、及びケミストリー・アンド・インダストリー (Chem. Ind.) 85頁、1980年の合成法は、比較的高価なアルキル剤を用い、かつ、ほとんどの場合、当量以上の塩基あるいは縮合剤を必要とし、しばしば問題となる塩類等の副生物を生じる。また、アルキル化剤自身が禁水性化合物のため取扱いに注意を要す

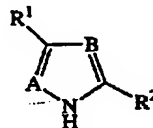
るものや、一般に反応自身が水分を嫌うものが多い。また、EP516982A1の合成法は、高価な金属触媒を使用する。従って種々の置換基を有するN-置換アゾール誘導体合成に適用可能な安価かつ安全で工業的にも実施可能なN-置換アゾール誘導体の製造方法が求められている。

【0006】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、上記課題を解決すべく鋭意検討を重ねた結果本発明を完成するに至った。即ち、本発明は式（１）

【0007】

【化4】



【0008】〔式中、 R^1 及び R^2 は各々同一または相異なってもよく、水素原子、アシル基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、カルボキシル基、ホルミル基、トリアルキルシリル基、置換されていてもよい炭素数 1～6 のアルコキシカルボニル基（この置換基としては水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、カルボキシル基、ホルミル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルコキシカルボニル基、アシル基、ベンゾイル基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルキルスルフェニル基、低級アルキルスルホニル基、フェニル基、フェノキシ基もしくはフェニルチオ基を示す。）、置換されていてもよい炭素数 1～6 のアルキルカルボニルオキシ基（この置換基としては水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、カルボキシル基、ホルミル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルコキシカルボニル基、アシル基、ベンゾイル基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルキルスルフェニル基、低級アルキルスルホニル基、フェニル基、フェノキシ基もしくはフェニルチオ基を示す。）、置換されていてもよい炭素数 1～6 のアルコキシ基（この置換基としては水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、カルボキシル基、ホルミル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルコキシカルボニル基、アシル基、ベンゾイル基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルキルスルフェニル基、低級アルキルスルホニル基、フェニル基、フェノキシ基もしくはフェニルチオ基を示す。）、置換されていてもよい炭素数 1～6 のジアルキルアミノ基（この置換基としては水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、カルボキシル基、ホルミル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルコキシカルボニル基、アシル基、ベンゾイル基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルキルスルフェニル基、低級アルキルスルホニル基、フェニル基、フェノキシ基もしくはフェニルチオ基を示す。）

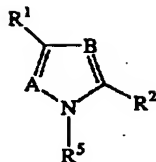
す。)、置換されていてもよい炭素数2~6のアルケニル基(この置換基としては水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、カルボキシ基、ホルミル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルコキシカルボニル基、アシル基、ベンゾイル基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルキルスルフェニル基、低級アルキルスルホニル基、フェニル基、フェノキシ基もしくはフェニルチオ基を示す。)、置換されていてもよい炭素数2~6のアルキニル基(この置換基としては水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、カルボキシ基、ホルミル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルコキシカルボニル基、アシル基、ベンゾイル基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルキルスルフェニル基、低

$$R^5-OH$$

【0010】〔式中、R₅は置換されていてもよい炭素数1～6のアルキル基（この置換基としては水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、カルボキシル基、ホルミル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルコキシカルボニル基、アシル基、ベンゾイル基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルキルスルフェニル基、低級アルキルスルホニル基、トリアルキルシリル基、フェニル基、フェノキシ基もしくはフェニルチオ基を示す。）置換されていてもよい炭素数2～6のアルケニル基（この置換基としては水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、カルボキシル基、ホルミル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルコキシカルボニル基、アシル基、ベンゾイル基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルキルスルフェニル基、低級アルキルスルホニル基、トリアルキルシリル基、フェニル基、フェノキシ基もしくはフェニルチオ基を示す。）置換されていてもよい炭素数2～6のアルキニル基（この置換基としては水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、カルボキシル基、ホルミル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルコキシカルボニル基、アシル基、ベンゾイル基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルキルスルフェニル基、低級アルキルスルホニル基、トリアルキルシリル基、フェニル基、フェノキシ基もしくはフェニルチオ基を示す。）または、置換されていてもよいアラルキル基（この置換基としては水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、カルボキシル基、ホルミル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルコキシカルボニル基、アシル基、ベンゾイル基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルキルスルフェニル基、低級アルキルスルホニル基、トリアルキルシリル基、フェニル基、フェノキシ基もしくはフェニルチオ基を示す。）を表す。〕で表されるアルコール誘導体と反応させることを特徴とする式（3）

【0011】

【化6】



【0012】【式中、A、B、R¹、R²及びR⁵は前記に同じ。】で表されるN-置換アゾール誘導体の新規な製造方法である。式中、R¹、R²、R³、R⁴で示されるアシル基としては、アセチル基、プロパノイル基、ブタノイル基、アリルカルボニル基、プロパギルカルボニル基、シクロプロピルカルボニル基、ヘキサノイル基、シクロヘキシルカルボニル基、ベンゾイル基、トルオイル基、ベンジルカルボニル基等が挙げられる。

【0013】ハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられる。トリアルキシルシリル基としては、トリメチルシリル基、トリエチルシリル基等が挙げられる。置換されていてもよい炭素数1~6のアルコキシカルボニル基としては、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、n-プロポキシカルボニル基、i-プロポキシカルボニル基、トリフルオロメトキシカルボニル基、シアノエトキシカルボニル基、ニトロメトキシカルボニル基、メトキシエトキシカルボニル基、メチルチオメチルオキシカルボニル基、メトキシカルボニルメトキシカルボニル基、アセチルメトキシカルボニル基、ベンゾイルオキシカルボニル基、ジメチルアミノエチルオキシカルボニル基、メタンスルホキシエトキシカルボニル基、メタンスルホニルメトキシカルボニル基、フェノキシカルボニル基、フェノキシエトキシカルボニル基、フェニルチオエトキシカルボニル基等が挙げられる。

【0014】置換されていてもよい炭素数1~6のアルキルカルボニルオキシ基としては、アセチルオキシ基、プロパノイルオキシ基、ブタノイルオキシ基、アリルカルボニルオキシ基、プロパギルカルボニルオキシ基、シクロプロピルカルボニルオキシ基、ヘキサノイルオキシ基、シクロヘキシルカルボニルオキシ基、ベンゾイルオキシ基、トルオイルオキシ基、ベンジルカルボニルオキシ基、トリフルオロボニルオキシ基、シアノエトキシカルボニルオキシ基、ニトロメトキシカルボニルオキシ基、メトキシエトキシカルボニルオキシ基、メチルチオメチルオキシカルボニルオキシ基、メトキシカルボニルメトキシカルボニルオキシ基、アセチルメトキシカルボニルオキシ基、ベンゾイルオキシカルボニルオキシ基、ジメチルアミノエチルオキシカルボニルオキシ基、メタンスルホキシエトキシカルボニルオキシ基、メタンスルホニルメトキシカルボニルオキシ基、フェノキシメチルカルボニルオキシ基、フェノキシエトキシカルボニルオ

キシ基、フェニルチオエトキシカルボニルオキシ基等が挙げられる。

【0015】置換されていてもよい炭素数1~6のアルコキシ基としては、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基、アミルオキシ基、ヘキシルオキシ基、トリフルオロメトキシ基、ジフルオロメトキシ基、ヒドロキシエトキシ基、シアノエトキシ基、ニトロエトキシ基、メトキシメトキシ基、メトキシエトキシ基、エトキシメトキシ基、メチルチオメトキシ基、エチルチオメトキシ基、メトキシカルボニルメトキシ基、ベンゾイルメトキシ基、ジメチルアミノメトキシ基、メチルスルフィニルメトキシ基、メタンスルホニルメトキシ基、ベンジルオキシ基、フェノキシエトキシ基、フェニルチオエトキシ基等が挙げられる。

【0016】置換されていてもよい炭素数1~6のジアルキルアミノ基としては、N,N-ジメチルアミノ基、N,N-ジエチルアミノ基、N-メチル-N-メトキシ基、N-メチル-N-メトキシカルボニルメチルアミノ基、N-メチル-N-フェニルアミノ基、N-メチル-N-アシルアミノ基、N-メチル-N-ベンゾイルアミノ基、N-メチル-N-メタンスルホニルアミノ基等が挙げられる。

【0017】置換されていてもよい炭素数1~6のアルキルチオ基としては、メチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、ブチルチオ基、アミルチオ基、ヘキシルチオ基、トリフルオロメチルチオ基、ジフルオロメチルチオ基、シアノエチルチオ基、ニトロエチルチオ基、メトキシメチルチオ基、メトキシエチルチオ基、エトキシメチルチオ基、メチルチオメチルチオ基、エチルチオメチルチオ基、メトキシカルボニルメチルチオ基、ベンゾイルメチルチオ基、ジメチルアミノメチルチオ基、メチルスルフィニルメチルチオ基、メタンスルホニルメチルチオ基、ベンジルチオ基、フェノキシエチルチオ基、フェニルチオエチルチオ基等が挙げられる。

【0018】置換されていてもよい炭素数1~6のアルキルスルフェニル基としては、メチルスルフェニル基、エチルスルフェニル基、プロピルスルフェニル基、ブチルスルフェニル基、アミルスルフェニル基、ヘキシルスルフェニル基、トリフルオロメチエチルスルフェニル基、メトキシメチルスルフェニル基、メトキシエチルスルフェニル基、エトキシメチルスルフェニル基、メトキシカルボニルメチルスルフェニル基、ベンゾイルメチルスルフェニル基、フェノキシエチルスルフェニル基等が挙げられる。

【0019】置換されていてもよい炭素数1~6のアルキルスルホニル基としては、メタンスルホニル基、エタンスルホニル基、プロピルスルホニル基、ブチルスルホニル基、アミルスルホニル基、ヘキシルスルホニル基、トリフルオロメチルスルホニル基、シアノエチルスルホニル基、ニトロエチルスルホニル基、メトキシメチルスルホニル基、メトキシエチルスルホニル基、エトキシメ

チルスルホニル基、メトキシカルボニルメチルスルホニル基、ジメチルアミノメチルスルホニル基、メタンスルホニルメチルスルホニル基、ベンジルスルホニル基、フェノキシエチルスルホニル基等が挙げられる。

【0020】置換されていてもよい炭素数1~6のアルキルスルホニルオキシ基としては、メタンスルホニルオキシ基、エタンスルホニルオキシ基、プロピルスルホニルオキシ基、ブチルスルホニルオキシ基、アミルスルホニルオキシ基、ヘキシルスルホニルオキシ基、トリフル

オロメチルスルホニルオキシ基、シアノエチルスルホニルオキシ基、ベンゼンスルホニルオキシ基、トルエンスルホニルオキシ基等が挙げられる。

【0021】置換されていてもよい炭素数1~6のアルキル基としては、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、*iso*-ブチル基、*sec*-ブチル基、*n*-アミル基、*iso*-アミル基、*sec*-アミル基、ネオペンチル基、*n*-ヘキシル基、シクロヘキシル基、モノフル

オロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、クロルメチル基、2,2,2-トリフルオロエチル基、シアノメチル基、ニトロメチル基、メトキシカルボニル

メチル基、エトキシカルボニルメチル基、ヒドロキシカルボニルメチル基、ヒドロキシメチル基、ホルミルメチル基、メトキシメチル基、エトキシメチル基、メチルチオメチル基、エチルチオメチル基、アセチルメチル基、ベンゾイルメチル基、*N,N*-ジメチルアミノメチル基、メタンスルフェニルメチル基、メタンスルホニルメチル基、フェニルメチル基、フェネチル基、フェノキシメチル基、フェニルチオメチル基等が挙げられる。

【0022】置換されていてもよい炭素数2~6のアルケニル基としては、ビニル基、プロペニル基、3,3,3-トリフルオロメチルプロペニル基、ブテニル基、2,2-ジメチルビニル基、2,2-ジクロロビニル基、2,2-ジフルオロビニル基、2,2-ジシアノビニル基、2,2-ジトリフルオロメチルビニル基、2,2-ジメトキシビニル基、2,2-ジメチルチオビニル基、2-メトキシカルボニルビニル基、2-フェニルビニル基等が挙げられる。

【0023】置換されていてもよい炭素数2~6のアルキニル基としては、エチニル基、プロピニル基、フェニルエチニル基、トリフルオロメチルエチニル基等が挙げられる。置換されていてもよいフェニル基としては、ヒ

ドロキシフェニル基、トリイル基、クロロフェニル基、ジメチルフェニル基、トリクロロフェニル基、ジメトキシフェニル基、ペンタフルオロフェニル基、メトキシカルボニルフェニル基、シアノフェニル基、フェノキシ

フェニル基、フェニルチオフェニル基等が挙げられる。

【0025】置換されていてもよい炭素数2~6のアルケニル基としては、ビニル基、プロペニル基、4,4,4-トリフルオロメチル-2-ブテニル基、3,3-ジメチル-2-プロペニル基、3,3-ジクロロ-2-プロペニル基、3,3-ジフルオロ-2-プロペニル基、3,3-ジシアノ-2-プロペニル基、3,3-ジトリフルオロメチル-2-プロペニル基、3,3-ジメトキシ-2-プロペニル基、3,3-ジメチルチオ-2-プロペニル基、3-メトキシカルボニル-2-プロペニル基、3-フェニル-2-プロペニル基等が挙げられる。

【0026】置換されていてもよい炭素数2~6のアルキニル基としては、2-プロピニル基、3-フェニル-2-プロピニル基、3-メトキシカルボニル-2-プロピニル基、2-ブチニル基、3-ブチニル基、4,4,4-トリフルオロ-2-ブチニル基等が挙げられる。置換されていてもよいアラ

ルキル基としては、ベンジル基、ヒドロキシベンジル基、*o*-メチルベンジル基、*m*-メチルベンジル基、*p*-メチルベンジル基、*o*-クロロベンジル基、*m*-クロロベンジル基、*p*-クロロベンジル基、ジメチルベンジル基、トリクロロベンジル基、ジメトキシベンジル基、ペンタフルオロベンジル基、メトキシカルボニルベンジル基、シアノベンジル基、フェノキシベンジル基、フェニルチオベンジル基、1-フェネチル基、2-フェネチル基等が挙げられる。

【0027】これら置換基の例は一例であって本発明の反応に直接関与しないものであれば上記例のみに限定されるものではない。反応に用いるハロゲン化合物としては、臭化水素、ヨウ化水素等のハロゲン化水素、臭化メチル、臭化エチル、臭化プロピル、臭化イソプロピル、臭化ブチル、ヨウ化メチル、ヨウ化エチル、ヨウ化プロピル、ヨウ化イソプロピル、ヨウ化ブチル、臭化ベンジル等のハロゲン化アルキル、テトラブチルアンモニウムブロマイド、テトラメチルアンモニウムアイオダイド等のハロゲン化4級アンモニウム塩、テトラメチルホスホニウムブロミド、テトラメチルホスホニウムアイオダイド、テトラエチルホスホニウムブロミド、テトラエチル

ホスホニウムアイオダイド等のハロゲン化4級ホスホニウム塩、ヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウム等のアルカリ金属のハロゲン化物が挙げられる。

【0028】反応に用いるハロゲン化物の量は、通常式(1)のアゾール誘導体に対して0.1~50モル%、好ましくは1~20モル%が使用される。反応に用いる式(2)のアルコール誘導体の量は反応量論量以上であれば過剰量を用いても問題なく進行し、溶媒としても使用できる。通常式(1)のアゾール誘導体に対して1.0~50倍モル、好ましくは1.0~5.0倍モルが使用される。

【0029】反応は常圧から200気圧の範囲で行なうことが可能であるが、使用する原料および溶媒等の沸点から加圧下で行うことにより、反応時間が短縮し、反応性が向上する。好ましくは1~150気圧で行なうことが望ましい。本反応は無溶媒でも進行するが、必要に応じて式(1)に不活性な溶媒を使用することもできる。使用される溶媒としては、ヘキサン、ヘプタン等の脂肪族炭化水素類、アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソプロピルケトン、メチルイソブチルケトン等のケトン類、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、酢酸イソブチル等のエステル類、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1,4-ジオキサン、エチレングリコールジエチルエーテル、ジエチレングリコールジエチルエーテル等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、クロルベンゼン、アニソール、キシレン等の芳香族溶媒類、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルイミダゾリジノン、アセトニトリル、水等が挙げられる。また式(2)を溶媒として使用することもできる。上記溶媒の2種以上を混合または分散しても使用することができる。

【0030】反応温度は、通常室温から500℃程度の範囲で可能であるが、好ましくは50~250℃の範囲で行なうことが望ましい。反応時間は、用いられる基質に応じて選ばれるが、通常0.5~100時間、好ましくは1~30時間の範囲で行なうことが望ましい。反応

終了後の処理方法としては、必用に応じて溶媒を蒸留等で除去した後に、減圧蒸留、再結晶、クロマトグラフィー精製等の手段により、置換アミンをフリー、鉍酸塩として単離することができ、場合によっては、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、または、アンモニウム塩として単離することができる。

【0031】

【発明の効果】本発明の方法に従えばアゾール誘導体から極めて穏和な反応条件下で目的とするN-置換アゾール誘導体を高収率で得ることができる。特にアルキル化剤としてアルコール誘導体を使用することで、反応を中性条件下で行うことができるため、酸・塩基に対して不安定な基質に対しても充分に使用することができるという特徴を有している。また本方法では原料のアルコール誘導体も安価なこと、さらに従来法でしばしば問題となった塩類などの副生物を全く生じない等の点から工業的にも非常に有用な方法である。

【0032】

【実施例】以下、実施例を挙げ本発明を更に詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

【実施例1】内容量20mlのステンレス製オートクレーブに、4-メチルピラゾール0.5g(6.10ミリモル)、メタノール0.78g(24.4ミリモル)、ヨウ化メチル43mg(0.30ミリモル)及びジオキサン10mlを仕込み、窒素置換した後密閉し、温度を150℃まで上げて3~4kg/cm²の自圧下、20時間反応させた。

【0033】反応液を液体クロマトグラフィーで分析した結果、4-メチルピラゾールの転化率は96.3%であり、1,4-ジメチルピラゾールの収率は90.6%であった。

【実施例2~8】アルコールの種類並びに量、溶媒及び温度を代えた他は、実施例1と同様にして反応及び操作を行なった。結果を第1表に示す。

【0034】

【表1】

第1表

実施例	アルコール	溶媒	温度(℃)	転化率(%)	収率(%)
2	MeOH(0.78g)	ジオキサン	200	97.9	90.2
3	MeOH(0.78g)	t-BuOMe	150	99.0	87.5
4	MeOH(0.78g)	MeCO ₂ Me	150	86.7	74.0
5	MeOH(7.91g)	—	150	54.5	45.1
6	MeOH(0.39g)	ジオキサン	150	94.3	83.7
7	MeOH(0.20g)	ジオキサン	150	71.8	57.5
8	EtOH(1.12g)	ジオキサン	150	20.9	18.5

【実施例9】内容量50mlのガラス製反応フラスコ

に、3,5-ジメチルピラゾール0.48g(5.00

ミリモル)、メタノール0.32g(10.00ミリモル)、ヨウ化メチル0.355g(2.5ミリモル)及

びジグライム10mlを仕込み、大気圧下150℃で4時間反応させた。

【0035】反応液を液体クロマトグラフィーで分析した結果、3,5-ジメチルピラゾールの転化率は100%であり、1,3,5-トリメチルピラゾールの収率は99.4%であった。

【実施例10~12】アルコールの種類並びに量、ハロゲン化物、溶媒、温度及び反応時間を代えた他は、実施例9と同様に反応及び操作を行なった。結果を第2表に示す。

【0036】

【表2】

第2表

実施例	アルコール	ハロゲン化物	溶媒	温度 (℃)	時間 (hr)	転化率 (%)	収率 (%)
10	MeOH (20mmol)	57%HI (0.25mmol)	(EtOC ₂ H ₅) ₂ O	150	4	25.4	25.4
11	PhCH ₂ OH (10ml)	57%HI (0.25mmol)	—	150	6	100.0	99.0
12	n-BuOH (20mmol)	57%HI (0.25mmol)	(BuOC ₂ H ₅) ₂ O	190	12	55.0	54.3

【実施例13】内容量20mlのステンレス製オートクレーブに3,5-ジメチルピラゾール0.48g(5.00ミリモル)、メタノール7.91g(0.247モル)及び47%HBr水溶液43.1mg(0.25ミリモル)を仕込み、窒素置換した後密閉し、温度を150℃まで上げて4~5kg/cm²の自圧下、20時間反応させた。

【0037】反応液を液体クロマトグラフィーで分析し

第3表

実施例	アルコール	ハロゲン化物	溶媒	温度 (℃)	転化率 (%)	収率 (%)
14	MeOH (0.247mol)	47%HBr (0.25mmol)	—	180	71.0	70.5
15	MeOH (0.247mol)	57%HI (0.25mmol)	—	150	49.0	48.2
16	MeOH (0.247mol)	57%HI (0.25mmol)	—	180	63.4	62.2
17	MeOH (0.247mol)	MeBr (0.25mmol)	—	150	30.5	29.9
18	MeOH (0.020mol)	Me ₄ NI (0.25mmol)	ジオキサン	150	2.0	2.0
19	MeOH (0.247mol)	PhCH ₂ Br (0.25mmol)	—	150	11.3	11.2

【実施例20】4-メチルピラゾールをイミダゾール0.415g(6.10ミリモル)に代えた他は、実施例1と同様に反応及び操作を行なった。

【0039】イミダゾールの転化率は51.8%であり、1-メチルイミダゾールの収率は51.1%であった。

た結果、3,5-ジメチルピラゾールの転化率は53.0%であり、1,3,5-トリメチルピラゾールの収率は52.4%であった。

【実施例14~19】アルコールの量、ハロゲン化物、溶媒及び温度を代えた他は、実施例13と同様に反応及び操作を行なった。結果を第3表に示す。

【0038】

【表3】

【実施例21】4-メチルピラゾールを1,2,4-トリアゾール0.421g(6.10ミリモル)に代えた他は、実施例1と同様に反応及び操作を行なった。

【0040】1,2,4-トリアゾールの転化率は92.4%であり、N-メチル-1,2,4-トリアゾールの収率は90.4%であった。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.⁵
// C 0 7 B 61/00

識別記号
3 0 0

庁内整理番号

F I

技術表示箇所